

## · 综述 ·

多西紫杉醇药物浓度-时间曲线下面积给药方式  
在乳腺癌患者中的应用

宋艳莉 周冬仙

【摘要】 多西紫杉醇是一种半合成的紫杉烷类抗肿瘤药物。其通过抗微管作用抑制细胞分裂增殖,达到抑制肿瘤的目的,因此,在各期乳腺癌中均有较广泛的应用。由于其血液学不良反应大,临床上个体间用药剂量差异明显,甚至出现不规范用药现象。为了使用更高的药物剂量去获得患者的最大耐受,使患者得到以最佳治疗效果和最小不良反应为目的的精准治疗,笔者对多西紫杉醇的药代动力学及其与化疗不良反应的关系,以及依据体表面积和依据药物浓度-时间曲线下面积给药方式的相关研究进展作一综述,以期临床上合理调节用药量提供参考。

【关键词】 乳腺肿瘤; 紫杉酚; 紫杉烷类; 药代动力学; 体表面积; 曲线下面积

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

乳腺癌是一种全身性疾病,化疗在乳腺癌的全程治疗中占有重要地位。紫杉烷类是乳腺癌化疗的基础药物。目前,多西紫杉醇用药剂量的计算主要根据患者的体表面积(body surface area, BSA),但患者对多西紫杉醇的代谢及临床不良反应差异很大,故根据 BSA 给药很难平衡最佳给药剂量与药物不良反应之间的关系。笔者参考近几年国内外相关文献,对多西紫杉醇的药代动力学及其与化疗不良反应的关系,以及依据 BSA 和依据药物浓度-时间曲线下面积(area under concentration-time curve, AUC)给药方式的相关研究进展作一综述。

### 一、多西紫杉醇药代动力学

#### 1. 多西紫杉醇代谢途径

多西紫杉醇是一种半合成的紫杉烷类药物,是欧洲紫杉树针叶的提取物,通过破坏微管和微管蛋白二聚体之间的动态平衡诱导和促进微管蛋白聚合成微管,同时抑制微管的解聚,从而抑制了细胞的有丝分裂和增殖。作为一种广谱抗癌药物,它不仅广泛用于各期乳腺癌,还可用于治疗卵巢癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤。

多西紫杉醇通过血液进入肝脏,在肝脏内细胞色素 P450 亚型酶 3A4 型(CYP3A4)酶的作用下与蛋白结合。70% 以上的药物转化为无活性的代谢产物,再通过胆汁和肠道中的 P-糖蛋白转运以粪便的形式排出体外,另有 10% 从尿液中排出,仅少数以原型排出<sup>[1]</sup>。

#### 2. 多西紫杉醇药代动力学的影响因素

药代动力学是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律,并运用数学原理和方法阐述血药浓度随时间变化的规律的一门学科。药代动力学参数包括最大血药浓

度(C<sub>max</sub>)、达峰时间(T<sub>max</sub>)、AUC、系统药物暴露(systemic exposure)、血脑屏障、蛋白结合率、分布半衰期[t<sub>1/2</sub>(α)]、消除半衰期(t<sub>1/2</sub>)和清除率等。

一项有关日本女性乳腺癌患者多西紫杉醇群体药代动力学研究证实,58 岁及以上年龄患者多西紫杉醇的血浆清除率显著高于 58 岁以下者,丙氨酸转氨酶及碱性磷酸酶升高可以降低多西紫杉醇的清除率,引起更严重的不良反应<sup>[2]</sup>。Syn 等<sup>[3]</sup>的前瞻性研究证实,伴有肝损害恶性肿瘤患者,其多西紫杉醇清除率明显降低。肝功能受损者多西紫杉醇清除率的个体间差异比肝功能正常者低,导致这种差异的原因可能与肝脏 CYP3A 代谢酶有关<sup>[3]</sup>。研究显示,多西紫杉醇的代谢受到年龄和肝肾功能状况的影响,药代动力学差异与肝功能受损有着直接的关系<sup>[4]</sup>。

#### 3. 多西紫杉醇药代动力学差异与化疗不良反应的关系

血液学不良反应是多西紫杉醇的主要剂量限制性毒性之一。Bruno 等<sup>[5]</sup>对 24 项 2 期临床试验第 1 个疗程使用多西紫杉醇单药治疗的 582 例患者进行药代动力学及药效动力学分析。结果发现,多西紫杉醇清除率是出现 4 级中性粒细胞减少(占 64%)及发热性粒细胞性减少(占 4.5%)的重要独立预测因子。Sandström 等<sup>[6]</sup>对 16 例晚期乳腺癌患者给予 9 个疗程的多西紫杉醇(3 周方案),验证了药代动力学与剂量限制性血液学不良反应之间的关系,得出药代动力学的变异性可解释血液学不良反应的部分变异性。以上试验表明,药代动力学参数与血液学不良反应,尤其是中性粒细胞计数有直接的关系。Yano 等<sup>[7]</sup>研究证实,亚裔患者多西紫杉醇的药代动力学参数与中性粒细胞绝对值具有统计学相关性。另外,研究者同时也证明了多西紫杉醇的药代动力学参数也是骨髓抑制、液体滞留等严重不良反应的重要预测指标<sup>[8]</sup>。

#### 4. 多西紫杉醇药代动力学差异与疗效的关系

评价某种化疗药物的疗效,对于早期乳腺癌患者,主要观察指标是 DFS 和 OS,而对于局部晚期和复发转移性乳腺癌患者,主要观察指标为可测量的肿瘤缩小比例、完全病理

缓解等。Krens 等<sup>[9]</sup>在一篇综述中总结了 Bruno 等<sup>[5,10]</sup>对实体性肿瘤(包括乳腺癌)患者进行的多西紫杉醇药代动力学研究,通过分析得出:药代动力学参数与疾病进展或生存期有关,即多西紫杉醇药代动力学参数与药物疗效有关。Hénin 等<sup>[11]</sup>采用药代动力学/药效动力学模型,对 16 例转移性乳腺癌患者进行了多西紫杉醇联合多柔比星(蒽环类药物)的 1 期及 2 期试验。该研究表明,使用药代动力学/药效动力学模型驱动剂量调节的方法可以改变药物疗效与毒性之间的平衡。Capitain 等<sup>[12]</sup>在其 2 期概念验证研究中指出:药物的药代动力学参数 AUC 与疗效相关,疗效可以通过药代动力学剂量调整来改善。以上研究均证明多西紫杉醇的药代学参数与其药物疗效具有相关性。

## 二、多西紫杉醇按 BSA 给药的劣势

多西紫杉醇与绝大多数化疗药物相同,都是依据 BSA 给药的。但是,临床上经常会遇到 BSA 相同的 2 例患者,在接受相同剂量的同一化疗药物治疗时其表现出的疗效和不良反应却可能完全不同。导致这种差别的原因很有可能与个体间药代动力学的差异有关。有研究显示:中性粒细胞减少症与 BSA 过大、体质指数过低及较长的化疗周期有关<sup>[13]</sup>,而中性粒细胞减少症正是多西紫杉醇剂量限制的主要指标。因此,单纯依据 BSA 给药可能存在发生严重不良反应的风险。Furlanetto 等<sup>[14]</sup>进行的 3 期临床随机 GAIN 试验中,共有 555 例 BMI $\geq 30$  的实体肿瘤患者,其对比分析了依据 BSA 给药的 2 种化疗方案[双周密集的表柔比星+多西紫杉醇+环磷酰胺和表柔比星+环磷酰胺序贯多西紫杉醇+卡培他滨]所引起的不良反应情况,结果显示:肥胖患者中按未调整 BSA 给药的,有 15% 出现了发热性中性粒细胞减少症,而按 BSA 调整给药后(调整为理想体重或 BSA 限制在  $2.0 \text{ m}^2$ ) 只有 6% 出现发热性中性粒细胞减少症。以上研究说明依据 BSA 给药会增加严重不良反应的发生风险。

多西紫杉醇依据 BSA 给药出现的严重不良反应,尤其是血液学不良反应,使得患者极少有机会在化疗过程中使用到自身最大耐受剂量(maximum tolerance dose, MTD),因而使患者的治疗难以达到最佳疗效。*Journal of Clinical Oncology* 上发表的一篇评论指出<sup>[15]</sup>:由 BSA 决定用药剂量的个体间存在很大的药代动力学差异,而且很难达到最佳的 AUC,即药物暴露。对患者基于 BSA 给药后,观察药物的生物学效应与 AUC 之间的关系,发现个体间多西紫杉醇血药浓度的差异达到 7 倍<sup>[15]</sup>。这些差异反映了个体间药物清除率的不同,同时也说明需要一种更加合适的决定剂量的方法。其次,部分患者因用药剂量太大引起了严重的不良事件。Engels 等<sup>[16]</sup>的药代动力学研究表明:多西紫杉醇的不良反应(特别是血液学不良反应)及疗效在个体间表现出巨大的、不可预测的差异,在一定程度上与多西紫杉醇的药代动力学存在个体差异有关,特别是药代动力学参数清除率(变异系数为 30%~40%,有的甚至高达 50%)。降低这种差异可能大大降低严重不良反应的发生率,从而优化个体风险-受益比。依据药代动力学参数给药比依据 BSA 给药能更好地调节和预防不良事件的发生。最后,由于多西紫杉醇常与其他有类似不良反应的药物联用,因而很难仅仅依据患者

的不良反应去调整每种药物的使用剂量。

## 三、多西紫杉醇 AUC 给药的优势

随着反相高效液相色谱法、高效液相色谱串联质谱法及新型纳米增强免疫比浊法分析检测技术在临床上的应用,医师们可以依据药代动力学来指导临床用药。单剂量给药后,吸收进入人体血循环的药量可用 AUC 来表示,其大小反映药物进入血液循环的相对量。Kaldate 等<sup>[17]</sup>的研究发现:按 BSA 给药,药代动力学参数 AUC 依然存在着很大的差异,由于担心给药过量而进行剂量限制往往导致基于 BSA 的给药剂量不足。因此,需要寻找更为合理有效的给药方式,即基于药代动力学参数进行用药剂量的调整。最近,Chatelut 等<sup>[18]</sup>分别用个体化的 BSA 剂量(BSA dosing)、剂量条带(dose banding)和混合剂量(fixed dose)3 种计算方法证实:无论是使用药代动力学参数 AUC 方法计算,还是使用 BSA 方法计算,所得的多西紫杉醇用药剂量并无差异。此结论也得到了 Beumer 等<sup>[15]</sup>的证实。Rudek 等<sup>[19]</sup>分析了 152 例接受多西紫杉醇单药治疗或联合化疗患者的药物清除率及其可能的影响因素,发现多西紫杉醇的中位清除率为  $42.8 \text{ L/h}$ ,个体之间的波动幅度在  $27.9 \sim 57.7 \text{ L/h}$  之间,而按照标准化的 BSA 给药方式只能将个体之间清除率的差异减少 1.7%。这就表明,除 BSA 给药方式以外,依据药代动力学参数的给药方式也可以用于指导多西紫杉醇的用药。

通过以上研究可知,依据多西紫杉醇 AUC 对不同患者进行个体化剂量调节的给药方式可以优化药物疗效,减少不良反应,具有重要的临床意义。

## 四、多西紫杉醇最佳 AUC 范围的确定

### 1. 最佳 AUC 的定义

即以一定数量入组患者的临床研究结果为基础,依据药代动力学和药效动力学,寻找到一个不因过高血药浓度产生严重不良反应,也不因过低血药浓度引起疗效不足的药理参数临界值。此临界值要低于引起 3、4 级不良反应时的 AUC 值,再通过疗效评估此临界值的生物学效应,以便确定最佳的多西紫杉醇治疗剂量。

### 2. 最佳 AUC 值相关研究

Bruno 等<sup>[10]</sup>对 640 例患者进行了研究,证实了多西紫杉醇 AUC 与 4 级中性粒细胞减少症以及发热性嗜中性粒细胞减少症之间的关系,且研究显示 AUC 中位值为  $4.8 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$  ( $P < 0.0001$ )。当 AUC 为  $6.5 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$  时,严重不良事件发生率比 AUC 为  $4.2 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$  时增加了 2 倍。Minami 等<sup>[20]</sup>又进一步对 AUC 与中性粒细胞计数的关系进行了研究,结果显示:当中性粒细胞计数  $< 500 \times 10^9/\text{L}$  时, AUC 为  $2.73 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ ;而当中性粒细胞计数  $\geq 500 \times 10^9/\text{L}$  时, AUC 为  $2.49 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 。Alexandre 等<sup>[21]</sup>报道,多西紫杉醇 AUC 是发生发热性嗜中性粒细胞减少症的重要预测因子( $P = 0.01$ ), AUC 平均值为  $4.4 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 。Ozawa 等<sup>[22]</sup>以  $60 \text{ mg/m}^2$  多西紫杉醇剂量得出了相似的研究结果,即引起发热性嗜中性粒细胞减少症的 AUC 中位数为  $3.3 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ ,而在嗜中性粒细胞正常的人群中该数值为  $1.87 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 。从以上研究数据可知,对于个体患者而言,给药剂量越大,药物的 AUC 值越高,且与血液学不良反应检测指标嗜中性粒细胞减少症



以及发热性嗜中性白细胞减少症之间有着密切的关系。

### 3. 最佳 AUC 值的最终确定

Engels 等<sup>[16]</sup>将 30 例患者分成 2 组,一组患者(15 例)按 BSA 给药至少 2 个疗程,另一组患者(15 例)按 AUC 给药至少 1 个疗程,结果发现:按 AUC 给药 1 个疗程后,个体间的变异率降低了 35%;当所有疗程结束后再次进行评估,其变异率下降了 39%;依据 AUC 给药使中性粒细胞计数绝对值的变化比 BSA 组低 50% ( $P=0.007$ )。该研究同时对不同恶性肿瘤患者的多西紫杉醇药代动力学情况进行了总结,结果显示:对于使用  $100 \text{ mg/m}^2$  剂量的患者,  $4.9 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$  是最佳的 AUC 值,而对于使用  $75 \text{ mg/m}^2$  剂量的患者,最佳 AUC 值按比例下调为  $3.68 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 。因此,应以最佳 AUC 范围值为目标对患者使用的多西紫杉醇剂量进行调整。

根据 Minami<sup>[20]</sup>、Ozawa<sup>[22]</sup> 及 Engels 等<sup>[16]</sup> 的研究数据,多西紫杉醇针对欧美患者的最佳 AUC 范围被设定为  $2.5 \sim 3.7 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 。

### 五、结语

多西紫杉醇目前基于 BSA 的给药方式在药理学上存在巨大差异。由于药代动力学参数 AUC 与其毒性和疗效显著相关,通过药理学参数指导的给药方式能够平衡最大用药剂量和不良反应的关系。但是,由于多西紫杉醇 AUC 检测方式的差别,目前尚缺乏统一的最佳 AUC 范围值研究,更缺乏亚洲患者,尤其是中国患者的相关数据。在精准医学发展的大环境下,期待适用于中国患者的多西紫杉醇的理想药代动力学参数 AUC 范围值的建立。

### 参 考 文 献

- [1] Kenmotsu H, Tanigawara Y. Pharmacokinetics, dynamics and toxicity of docetaxel: Why the Japanese dose differs from the Western dose[J]. Cancer Sci, 2015, 106(5):497-504.
- [2] Onoue H, Yano I, Tanaka A, et al. Significant effect of age on docetaxel pharmacokinetics in Japanese female breast cancer patients by using the population modeling approach [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(6):703-710.
- [3] Syn NL, Wang L, Wong AL, et al. Dose modifications in Asian cancer patients with hepatic dysfunction receiving weekly docetaxel: A prospective pharmacokinetic and safety study [J]. Cancer Sci, 2016, 107(2):173-180.
- [4] Clarke SJ, Rivory LP. Clinical pharmacokinetics of docetaxel [J]. Clin Pharmacokinet, 1999, 36(2):99-114.
- [5] Bruno R, Hille D, Riva A, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(1):187-196.
- [6] Sandström M, Lindman H, Nygren P, et al. Model describing the relationship between pharmacokinetics and hematologic toxicity of the epirubicin-docetaxel regimen in breast cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(3):413-421.
- [7] Yano R, Konno A, Watanabe K, et al. Pharmacoefficacy of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials [J]. Int J Clin Oncol, 2013, 18(1):96-104.
- [8] Rosing H, Lustig V, van Warmerdam LJ, et al. Pharmacokinetics and metabolism of docetaxel administered as a 1-h intravenous infusion [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2000, 45(3):213-218.
- [9] Krens SD, McLeod HL, Hertz DL. Pharmacogenetics, enzyme probes and therapeutic drug monitoring as potential tools for individualizing taxane therapy [J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(5):555-574.
- [10] Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel [J]. Invest New Drug, 2001, 19(2):163-169.
- [11] Hénin E, Meille C, Barbolosi D, et al. Revisiting dosing regimen using PK/PD modeling: the MODEL1 phase I/II trial of docetaxel plus epirubicin in metastatic breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(2):331-341.
- [12] Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, et al. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study [J]. Clin Colorectal Cancer, 2012, 11(4):263-267.
- [13] Kim WY, Woo SU, Seo JH, et al. Toxicities, dose reduction and delay of docetaxel and paclitaxel chemotherapy in breast cancer without distant metastases [J]. J Cancer Res Ther, 2011, 7(4):412-415.
- [14] Furlanetto J, Eiermann W, Marmé F, et al. Higher rate of severe toxicities in obese patients receiving dose-dense (dd) chemotherapy according to unadjusted body surface area: results of the prospectively randomized GAIN study [J]. Ann Oncol, 2016, 27(11):2053-2059.
- [15] Beumer JH, Chu E, Salamone SJ, et al. Body-surface area-based chemotherapy dosing: appropriate in the 21st century? [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31):3896-3897.
- [16] Engels FK, Loos WJ, van der Bol JM, et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(2):353-362.
- [17] Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, et al. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6 [J]. Oncologist, 2012, 17(3):296-302.
- [18] Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, et al. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents [J]. Br J Cancer, 2012, 107(7):1100-1106.
- [19] Rudek MA, Sparreboom A, Garrett-Mayer ES, et al. Factors affecting pharmacokinetic variability following doxorubicin and docetaxel-based therapy [J]. Eur J Cancer, 2004, 40(8):1170-1178.
- [20] Minami H, Ohe Y, Niho S, et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14):2901-2908.
- [21] Alexandre J, Rey E, Girre V, et al. Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia: a prospective study [J]. Ann Oncol, 2007, 18(1):168-172.
- [22] Ozawa K, Minami H, Sato H, et al. Clinical trial simulations for dosage optimization of docetaxel in patients with liver dysfunction, based on a log-binomial regression for febrile neutropenia [J]. Yakagaku Zasshi, 2009, 129(6):749-757.

(收稿日期:2016-08-26)

(本文编辑:罗承丽)

宋艳莉,周冬仙.多西紫杉醇药物浓度-时间曲线下面积给药方式在乳腺癌患者中的应用[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2017,11(3):179-181.